

Abstract of JP 6100467 (A)

PURPOSE: To provide a bioadhesive which contains polyvinylpyrrolidone and has carboxyl functional characteristic, a compsn. including water and a method for sticking the compsn. to the surface of the mucous membrane or the skin.

CONSTITUTION: The pH of the compsn. is so controlled to preferably about <=6.0 in such a manner that the bioadhesive is in a form insoluble in water. The bioadhesive is capable of sticking water and other suitable component, for example, cosmetic chemicals or medicines, to the mucous membrane or the skin. If the removal of the compsn. is preferable, the compsn. may be washed away by ordinary city water. The bioadhesive dissolves in the water and loses its adhesiveness when the bioadhesive comes into contact with the city water.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-100467

(43)公開日 平成6年(1994)4月12日

(51)Int.Cl.
A 61 K 47/32

識別記号
F 7433-4C
N 7433-4C
47/38
F 7433-4C
N 7433-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数4(全11頁)

(21)出願番号 特願平5-204435

(22)出願日 平成5年(1993)7月28日

(31)優先権主張番号 921819

(32)優先日 1992年7月29日

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 591208939

ジョンソン・アンド・ジョンソン・コンシユーマー・プロダクツ・インコーポレイテッド

JOHNSON & JOHNSON CONSUMER PRODUCTS, INCORPORATED

アメリカ合衆国、08558 ニュージャージー州、スキルマン、グランドビュー・ロード(番地なし)

(74)代理人 弁理士 田澤 博昭 (外1名)

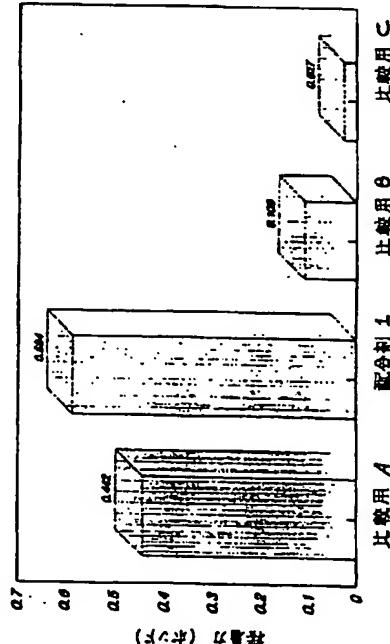
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生物接着剤治療組成物およびその使用法

(57)【要約】

【目的】 本発明はポリビニルピロリドンおよびカルボキシ機能性を含有する生物接着剤、並びに水を包含する組成物、さらに本組成物を粘膜または皮膚の表面に接着させる方法を提供することを目的とする。

【構成】 本組成物のpHは生物接着剤が水に不溶の形態であるように、好ましくは約6.0以下に調整される。生物接着剤は水および他の適当な成分、例えば化粧薬品または薬剤を粘膜または皮膚に接着させることができる。本組成物を取り除くことが望ましい場合、通常の水道水で洗い流すことができる。水道水に接触すると、生物接着剤は水に溶解し、その接着性を失う。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬学的に許容しうるヒヒクル中に分散されたポリビニルビロリドンおよびカルボキシ機能性ポリマーを含有する生物接着剤を包含し、この生物接着剤をヒヒクル中に不溶なままにするのに十分なpHを有する組成物。

【請求項2】 治療剤、および水中に分散された、ポリビニルビロリドンおよびカルボキシ機能性ポリマーを含有する生物接着剤を包含し、この生物接着剤を水に不溶の形態に維持するのに十分なpHを有する治療組成物。

【請求項3】 少なくとも1種の身体用潤滑剤、および水中に分散された、ポリビニルビロリドン対カルボキシメチルセルロースの重量比が約0.01:1～約5:1でポリビニルビロリドンおよびカルボキシメチルセルロースを含有する生物接着剤を包含し、約6.0以下のpHを有する身体用潤滑剤組成物。

【請求項4】 粘膜または皮膚の表面を薬学的に許容しうるヒヒクル中に分散された、ポリビニルビロリドンおよびカルボキシ機能性ポリマーを含有する生物接着剤を包含する組成物と接触させ、そして、この組成物のpHを調整して生物接着剤をヒヒクル中に不溶なままにし、それにより生物接着剤が粘膜または皮膚の表面に付着することを包含する、組成物を粘膜または皮膚の表面に接着させる方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は皮膚および粘膜に付着する生物接着剤治療組成物およびこれらの組成物を使用する方法に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 生物接着剤(bioadhesive)は一般に生物学的膜に付着し、長期間の間その膜に保持されるうる材料であることが知られている。生物接着剤組成物はしばしば、作用が長時間持続するように制御されて放出される治療剤を含有する。

【0003】 鈴木(Suzuki)らの米国特許第4,292,299号には生物接着剤層、および薬物を含む非接着剤層を含有する錠剤または顆粒剤の形態の徐放性製剤が記載されている。製剤が湿った粘膜に塗布されると、生物接着剤層は付着するが、非接着剤層は崩壊し始め、それにより薬物が放出される。これらの製剤に使用するのに適したポリマーにはアクリル酸ホモポリマーおよびコポリマー、親水性ビニルポリマー、親水性セルロース誘導体、並びにポリサッカリドが含まれる。これらのポリマーの混合物、例えばポリビニルビロリドンおよびカルボキシメチルセルロースもまた接着剤層として有用であることが記載されている。

【0004】 口咽頭粘膜膏薬用接着剤として使用するのに適した生物接着剤組成物が日本特許出願公開公報昭63-189484で議論されている。接着剤組成物はポリビニル

ビロリドン、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、並びに硬水軟化剤例えばグリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、ソルビトールおよびマルチトールを含有する。ポリビニルビロリドン対カルボキシメチルセルロースの重量比は95:5～60:40の範囲内であり、そして上記のポリマー100部あたりの水を保持する軟化剤の含有量は20～400重量部の範囲内である。組成物の成分は最初にそれぞれ水、アルコールなどに溶解され、得られる溶液は次に所定の割合で混合され接着剤組成物の溶液が製造される。この溶液はキャストされ、乾燥され、そして口咽頭粘膜膏薬において接着剤層として使用される。膏薬フィルムは冒された領域に膏薬を塗布することにより口咽頭の粘膜を局部的に保護するために使用することができる。別法として、乾燥した膏薬は活性薬剤を含浸させ、また口咽頭の粘膜を通して薬剤を吸収させることにより全身の治療作用を与える製剤において使用することができる。

【0005】 ジェイ アール ロビンソン(J. R. Robinson)の米国特許第4,615,697号は、徐放性治療組成物を開示しており、この組成物は生物接着剤を膨潤するのに十分な水の存在下で皮膚または粘膜に付着する。組成物の生物接着剤成分は水膨潤性であるが水不溶性の織維状架橋カルボキシ機能性ポリマー、例えばポリカルボフィルを含有する。本組成物に有用な治療剤は当該技術分野において公知の薬剤および化粧品から選択される。

【0006】 ポリカルボフィルを含有する生物接着剤組成物は商業的に入手しうる。例えばワーナーランパート(Warner-Lambert)社は膣の細胞表面に接着されるポリカルボフィルを含有する膣用加湿製品、REPLENS(登録商標)を販売している。ポリカルボフィルポリマートリックス中の水分が膣の細胞表面に徐放的に運ばれる。ワーナーランパート社はREPLENS製品は下側にある膣組織を何日もの間水和することができ、それにより膣が乾燥している女性はこの製品を毎日塗布する必要がないということを報告している。

【0007】 REPLENS製品は水不溶性の生物接着剤ポリマーを含有し、水中油型乳濁液として製剤化されるため、通常の水道水で製品を粘膜から取り除くことは困難である。これは膣組織の湿度を長く持続させるために望ましい特性であるか、他方、製品を膣から取り除く場合には望ましくない特性である。

【0008】 容易に取り除けるように生物接着剤の特性を選択的に逆にすることできる製品が望ましい。したがって、生物接着剤により粘膜に付着するが、生理学的細胞をひっくり返すことにより、または水道水で取り除くことのできる組成物が必要とされる。

【0009】

【課題を解決するための手段および作用】 本発明は薬学的に許容しうるヒヒクル中に分散された、ポリビニルビ

ロリドンおよびカルボキシ機能性ポリマーを含有する生物接着剤を使用する組成物に関する。ビヒクルは好ましくは、懸濁液好ましくはゲルを生成するのに十分な量の水である。本組成物のpHは生物接着剤が水不溶性の形態であるように、好ましくは約6.0以下に調整される。水不溶性の形態の生物接着剤は水および他の適当な成分を粘膜または皮膚に接着させることができる。組成物を取り除くことが望ましい場合、それは一般に約6.5～8.0の範囲内のpHを有する通常の水道水で洗うことができる。水道水と接触すると、生物接着剤は解離し、水に溶解するようになり、そしてその接着性を失う。

【0010】本発明の組成物はまた、化粧薬品または薬剤のような治療剤を含有してもよい。本組成物において使用されると、治療剤および水は生物接着剤により粘膜または皮膚に接着される。治療剤が身体用潤滑剤である場合、本組成物は性的潤滑剤および/または膣の乾燥症状を軽減するためのモイスチャライザーとして使用することができる。

【0011】本発明はまた、粘膜または皮膚を薬学的に許容しうるビヒクル中に分散されたポリビニルビロリドンおよびカルボキシ機能性ポリマーを含有する生物接着剤と接触させることにより本組成物を粘膜または皮膚の表面に接着させる方法を包含する。

【0012】本発明の組成物は薬学的に許容しうるビヒクル中に分散された、ポリビニルビロリドンおよびカルボキシ機能性ポリマーを含有する生物接着剤を包含する。本組成物のpHは生物接着剤が不溶性形態で存在するようによましくは約6.0以下に調整される。分散液において不溶性形態で存在するが、固体状生物接着剤は薬学的に許容しうるビヒクル中で膨潤し、特にビヒクルが水である場合特にそうである。生物接着剤はより高いpHに付されると、解離してビヒクル中に溶解するようになり、そしてその接着性を失う。

【0013】薬学的に許容しうるビヒクルはそれを通じて生物接着剤が分配されて分散液を生成する多量の物質である。このビヒクルはまた、毒性または皮膚もしくは粘膜組織への深刻な刺激のような悪作用を引き起こすことなくヒトまたは他の哺乳動物に使用できるものでなければならない。本発明において使用するに適した薬学的に許容しうるビヒクルには、水、エタノールおよびブロビレングリコールのようなアルコール、並びにこれらの混合物が含まれる。分散液は懸濁液、クリーム、座剤、ローション、ムース、エアゾールスプレーまたは軟膏の形態をとることができる。本組成物はよましくはビヒクルとして水を使用するゲルのような懸濁液である。

【0014】本組成物は上記の分散液の何れかを生成するのに十分な量のビヒクルを含有する。本組成物は一般に約30～約95、よましくは約50～約85重量%のビヒクル、例えば水を含有する。

【0015】本組成物の接着剤成分はポリビニルビロリ

ドンおよびカルボキシ機能性ポリマーを含有する。ポリビニルビロリドンは分子量が1,200～1,200,000であり、そして粘度が室温(22±1°C)で1%溶液において1～30センチポアズである。生物接着剤において使用するに適したカルボキシ機能性ポリマーにはポリアクリル酸、カルボキシメチルセルロースおよびポリメタクリル酸が含まれる。これらのカルボキシ機能性ポリマーは分子量が90,000～700,000であり、そして粘度が室温で1%溶液において50～600センチポアズである。

10 【0016】本組成物は一般に約0.1～約10、よましくは約0.5～約2.0重量%の生物接着剤を含有する。ポリビニルビロリドン対カルボキシ機能性ポリマーの重量比は約0.01：1～約5：1の範囲内である。カルボキシメチルセルロースがカルボキシ機能性ポリマーとして使用される場合、ポリビニルビロリドン対カルボキシメチルセルロースの重量比は約0.1：1～約4：1、よましくは約0.5：1～約2：1の範囲内であり、そして最もよましくは約1：1である。

【0017】本組成物のpHは約6.0以下である。本組成物が女性の膣の粘膜において使用される場合、そのpHはよましくは膣のもともとのpHと適合させるため約3.0～約5.0の範囲内である。組成物のpHはカルボキシ機能性ポリマーの濃度により影響を受けるが、クエン酸、酢酸、酢酸ナトリウム、酒石酸、乳酸およびグルコン-δ-ラクトンのような適当な緩衝剤の添加により調整される。

【0018】何れかの理論に束縛されないことを望むが、水素結合によりポリビニルビロリドンおよびカルボキシ機能性ポリマーは水に不溶な錯体を生成すると思われる。この錯体は組成物のpHが約6.0以下だと水に不溶である。しかしながら、組成物がよりアルカリ性になると、錯体は解離して水溶性の形態となる。

【0019】ここで記載したポリビニルビロリドンおよびカルボキシ機能性ポリマーの濃度と比は共にこれらのポリマーの錯体および非錯体形態に関する。

【0020】本発明の組成物がゲル形態の身体用潤滑剤である場合、それは一般に、約0.5～約2.0重量%のヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルビロリドンおよびカルボキシメチルセルロースを約0.1：1～約4：

1、よましくは約0.5：1～約2：1、そして最もよましくは約1：1の重量比(ポリビニルビロリドン：カルボキシメチルセルロース)で含有する約0.5～約2.5重量%の生物接着剤、約10～約40重量%のグリセリンまたはブロビレングリコール；および約50～約85重量%の水を含有し、そして約3.0～約5.0のpHを有する。

【0021】単に生物接着剤および水だけを含有する組成物は粘膜または皮膚組織を水和するのに有用であるが、本発明の組成物はまた治療剤を含有してもよい。治療剤は皮膚または粘膜に徐放的に運ばれる。本明細書で使用される「粘膜」なる用語は口、頬、眼、鼻、膣およ

び直腸の膣の膜壁を包含することを意味する。

【0022】本発明において使用するのに適した治療剤には何れかの化粧薬品または薬剤が含まれる。これらの剤には身体用潤滑剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗菌剤、避妊薬、脱臭剤、芳香剤、麻酔剤、眼薬、鎮痛剤、止痒剤、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤、皮膚保護剤、日焼け止め、反対刺激剤、抗カリエス剤、炎症抑制剤、ステロイド代替え剤、タンパク質／ペプチド、および他の薬物が含まれる。これらの治療剤の1種以上を所望の作用を与えるべく本発明の組成物において使用することができる。

【0023】好適な身体用潤滑剤にはヒドロキシエチルセルロース、グリセリン、鉱油、ペトロラタム、シリコン、ラノリン、ラノリン油、ポリエチレングリコールおよびトリグリセリドが含まれる。

【0024】本発明において使用するのに適した抗ウイルス剤には殺精子活性を有することも知られているノノキシノールー9、オクトキシノールー9およびメンフェゴール、並びに亜鉛塩、例えばグルコン酸亜鉛および酢酸亜鉛が含まれる。

【0025】本発明の生物接着剤はまたミコナゾール、ケトコナゾール、トルナフテート、ウンデシレン酸およびプロピオニ酸ナトリウムのような抗真菌剤と一緒に使用してもよい。

【0026】本発明において使用するのに適した避妊薬にはノノキシノールー9、オクトキシノールー9、メンフェゴール、ドデカエチレングリコールモノラウレート、ローレッス アイオーエス (Laureth 10S)、メトキシポリオキシエチレングリコールラウレート-550が含まれる。

【0027】本組成物はまた塩化ベンゼソニウム、塩化ベンズアルコニウム、塩化メチルベンゼソニウム、ポビドン沃素およびグルコン酸クロロヘキシジンのような抗菌剤の添加により抗菌性を有してもよい。

【0028】本発明において有用な脱臭剤および芳香剤には重炭酸ナトリウム、塩化アルミニウム、アルミニウムクロロ水和物、アルミニウムジルコニウムクロロ水和物、緩衝硫酸アルミニウム、トリオクロサンおよびトリクロロカルボアニドが含まれる。

【0029】治療剤は治療的にまたは美容的に有効な量で本組成物中に存在する。一般にこれらは本組成物の重量に基づいて約0.004～約25、好ましくは約0.1～約15%の範囲の量で存在する。

【0030】生物接着剤、治療剤および水の他に、本組*

* 成物はまた薬学的に、または美容的に許容しうる添加剤を含有してもよい。これらの添加剤には安定剤、保存剤、賦形剤、結合剤、ヒビクル、キレート化剤、抗酸化剤、着色剤、芳香剤、臭気調節剤などが含まれる。

【0031】本発明の組成物は皮膚または粘膜と本組成物の所望の接触を与えるような手段により投与することができる。本組成物が皮膚に適用される場合、それは治療対象の領域上にすり込まれるだけである。本組成物は頬、眼、鼻、膣または直腸の粘膜に手、鉗子または他の適当な道具を用いて適用される。適用の方法にかかわらず、本組成物は治療剤を所定の期間にわたって放出するのに十分な時間、皮膚または粘膜と接触される。

【0032】

【実施例】

実施例1. 表1に示される配合組成を有する本発明の身体用潤滑剤ゲルを製造した。

【0033】表1

成分	配合剤1 (重量%)
カルボキシメチルセルロース	1.0
ポリビニルビロリドン	1.0
ヒドロキシセルロース	1.5
グリセリン	17.0
メチルバラベン	0.15
ソルビン酸	0.10
クエン酸	0.35
水	78.90

【0034】このゲルは保存剤 (メチルバラベンおよびソルビン酸) およびグリセリンを85°Cで予備混合することにより製造した。次に、プレミックスを本組成物の残りの成分と混合して31°Cにおいて水和ゲルを生成した。

【0035】得られるゲルは透明で、pHが3.8～4.2であった。

【0036】実施例2. 実施例1の配合剤1および3種の比較用配合剤のインピトロでの生物接着力を測定するための試験を行なった。比較用Aは実施例1記載の方法を使用して製造された、生物接着剤を含まない潤滑ゼリーである。比較用BはREPLENS (登録商標) 膜用モイスチャライザーである。比較用AおよびBの組成を表2に示す。比較用Cはケイブイ パーマスィューシャル (KV Pharmaceutical)社から入手しうるKVモイスチャライザーである。KVモイスチャライザーは生物接着剤を含有し、油中水型乳潤液として製剤化される膜用加湿／潤滑製品である。

【0037】

表2

成分	比較用A	比較用B (重量%)
生物接着剤	...	ポリカルボフィル カルボボル
潤滑剤	ヒドロキシエチルセルロース (2.1)	...
共溶媒／潤滑剤	グリセリン (17)	グリセリン (11)

7	乳化剤	・・・	H-バーム油グリセリド
	保存剤	メチルバラベン(0.2)	メチルバラベン(0.175)
		グルコン酸クロロヘキシジン(0.05)	ソルビン酸(0.032)
	油	・・・	鉛油
	緩衝剤	グルコノ-δ-ラクトン(0.5)	・・・
	水	(100まで足りるだけ)	(約80)
	配合剤の形態	ゲル	ローション

注) ・・・=存在しない

【0038】インピトロでの生物接着力はカティロンインストルメンツ(Chatillon Instruments)社から入手しうるカティロン デジタル フォース ガウジ モデルディエフジイエイチエス2 (Chatillon Digital Force Gauge Model D F G H S 2) を用いて測定した。それぞれ直径が1.3cm であり、面積が1.3 cm² である2つの試験片のセーム革を測定対象の膜として使用した。一方の膜をエボキシ接着剤で固定鋼盤に取り付けた。他方の膜を防水接着剤で、可変速度で上げたりまたは下げたりすることのできるアクリル板に取り付けた。膜をイオン強度が 0.1M であり、pHが4 であるクエン酸塩-リン酸塩緩衝剤で平衡にした。

【0039】膜を37°Cで1分間平衡にした。試験配合剤(0.3mlのサンプルサイズ)をシリンジを使用して、鋼盤に取り付けた膜に適用した。膜を平衡にするために使用した緩衝液を調節溶液としても使用した。他方のセーム革の膜を含む可動アクリル板をそれが固定盤に接触し、1 ポンドの圧縮力が得られるまで垂直方向に動かした。可動板および固定盤をこの状態で1分間保持した。次*

成分	配合剤2 (重量%)
カルボキシメチルセルロース	1.0
ポリビニルビロリドン	0.9
ヒドロキシエチルセルロース	1.5
グリセリン	17.0
メチルバラベン	0.2
ソルビン酸	0.05
クエン酸	0.35
水	79.0

【0043】潤滑剤を入れる前に、すべての患者からブランクサンプルを採取した。次に、配合剤を患者の腹に挿入した。配合剤の挿入後1, 5, 10および24時間経過時にサンプルを採取した。サンプルは綿棒を用いて採取し、そして拭き取る前と後に綿棒を秤量してサンプルの重量を測定した。サンプルの綿棒は分析するまで2mlのエタノール:水(30:70)を含有するねじ込キャップのバイアル中に入れておいた。

【0044】配合剤2および比較用Aは17重量%のグリセリンを含有する。綿棒サンプルはガスクロマトグラフィー(GC)を使用してグリセリンについて分析した。GC分析において、(メタノール:水)ブランクを注入すると、干渉する小さなゴーストピークが観察された。

*に、可動板をゆっくりと制御された速度で30秒間下げ、そして試験配合剤の生物接着力を測定した。

【0040】図1に試験した配合剤のそれぞれの生物接着力を示す。この図に示された結果は、本発明の身体用潤滑剤は比較用配合剤、特に生物接着剤ポリマーを含有する比較用BおよびCより大きい生物接着力を有することを明らかにしている。

【0041】実施例3. 長期間にわたってヒトの患者の腹内に保持される身体用潤滑剤の量を測定するための試験を行なった。この試験において、表3の配合剤2として識別される本発明の身体用潤滑剤組成物を表2の比較用Aと比較した。配合剤2は実施例1記載の方法に従って製造した。比較用Aおよび配合剤2は共にゲルである。同じプロトコルを使用して2つの臨床試験を行なった。成人女性の患者をランダムに配合剤2または比較用Aの何れかを使用するように割り当てた。全部で41人の成人女性がこの試験を受け、そのうち20人が配合剤2を使用し、そして21人が比較用Aを使用した。

【0042】

表3

配合剤2 (重量%)
1.0
0.9
1.5
17.0
0.2
0.05
0.35
79.0

標準液およびサンプルの面積を干渉ピークについて補正した。各患者から得られる5個のサンプル(ブランク、1時間、5時間、10時間および24時間)のセットを2回分析した。サンプルセットを分析する前に、標準液の注入を3回行なった。標準液の注入の前後にブランク溶媒の注入を行なった。ブランク溶媒で観察された平均面積を計算し、そして相当する標準液およびサンプルセットの面積をブランクの平均面積を引くことにより補正した。この方法を用いて、サンプル中に存在するグリセリンの量を次式により計算した。

$$[0045] \text{グリセリン} (\%) = \frac{(\text{サンプル面積} \times 100)}{(\text{サンプル重量} \times \text{標準液の応答係数})} \times (\text{2000} + \text{サンプル重量})$$

(式中、標準液の応答係数は $1\text{mg}/\text{ml}$ の濃度について計算された標準液中のグリセリンのピーク面積であり、サンプル面積はサンプル中のグリセリンのピーク面積であり、そしてサンプル重量は mg で表わされる。)

【0046】この試験の目的のために、サンプル溶液の全容量は加えたメタノール-水(2ml)の容量およびサンプルの重量であると仮定した。

* 【0047】グリセリン(%)から、サンプル中の潤滑剤樹脂の割合(%)を次のようにして計算した。

【0048】

$$\text{潤滑剤(%)} = \text{グリセリン(%)} \times 100 / 17$$

【0049】結果をまとめ、得られる統計的分析の結果を表4に示す。

* 【0050】

表4. 腹用綿棒における配合剤の重量%

時間	配合剤	メジアン	有意性	平均	標準偏差
1	比較用A	34.5	n.s	33.5	20.4
	配合剤2	38.6		38.4	21.9
5	比較用A	0.4	$P < 0.06$	13.9	30.2
	配合剤2	15.8		30.0	46.8
10	比較用A	0.1	$P < 0.05$	5.0	8.1
	配合剤2	10.0		12.0	11.8
24	比較用A	0.0	$P < 0.02$	0.8	1.6
	配合剤2	2.0		3.4	4.5

注) n.s = 有意性なし

【0051】これらの結果から、1時間後に被験体の腹内に残存する2種の試験潤滑剤の量に統計上の差はないことがわかった。しかしながら、10時間および24時間後に配合剤2が有意に高い量で存在することがわかった。この高い回収率は本発明の身体用潤滑剤が生物接着剤を含まない配合剤よりも有意に長く効果が持続することを示している。図2は腹用綿棒から回収した配合剤の重量%のメジアン対投与後の時間数をプロットしたものである。

【0052】実施例4. 本発明の身体用潤滑剤である実施例3の配合剤2および比較用潤滑剤組成物である表2の比較用Aの水中における溶解度に関するpH効果を測定するための試験を行なった。本実験は米国薬局方溶解装置1を使用して行なった。所定量の各潤滑剤をバスケットの中に入れ、次いで種々のpHの水性緩衝剤で満たされた容器中に浸漬した。経時によるサンプルの重量変化をモニターし、そして実験の終了時に脱水後に残存するサンプルの乾燥重量を測定した。

【0053】pHが3, 4, 5, 6, 7および8であるクエン酸塩-リン酸塩緩衝溶液(イオン強度=0.1 M)を調整した。装置の溶解フラスコをそれぞれ別々の緩衝溶液で満たし、37°Cで1時間平衡にした。サンプルを入れる前に、空のバスケットを秤量した。次に、各サンプル1gを一連のバスケットの中に入れ、そして各緩衝溶液中に浸漬した。装置の回転スピードを100rpmに設定し、各バスケットを0.5, 1, 2, 4, 6および24時間経過時に秤量した。実験の最後に、残存するサンプルを有するバスケットをデシケーターの中で一晩乾燥し、残存する固体を秤量した。各サンプルを各緩衝溶液において3回行なった。

【0054】図3は経時による配合剤2の重量変化(%)を示すグラフである。実験の最初の4時間の間

に、配合剤2はすべてのpHにおいて同様の速度で膨潤した。しかしながら、4時間後、溶解相は6以上pHで優勢になり始め有意な重量の損失をもたらした。4時間後に配合剤2は一般に6.0以下のpHで重量を増加し続け、このことはさらに生物接着剤の膨潤を示している。

【0055】図4は比較用Aについての重量変化(%)対時間をプロットしたものである。図を見てわかるように、比較用Aは殆どすぐに有意に重量が損失し、このことは身体用潤滑剤は緩衝溶液に関らず、すばやく溶解したこと示している。

【0056】図5は24時間後に残存する配合剤2の乾燥固体分の重量パーセントを示す。この割合は配合剤を調合するのに使用される乾燥固体分に基づく。pH3~5で、約50%以上の固体分が、溶解しないで残った。対比して、pH8では残った固体分は5%以下である。

【0057】図6は図5と同様に、24時間後の比較用Aおよび配合剤2の乾燥固体分の重量パーセントを示す。殆どすべての比較用AはpH4および8で溶解したが、他方、配合剤2の固体分の大部分はpH4で24時間後に残った。

【0058】女性の健康な腹のもともとのpHは約3~5の範囲内であるため、本発明の身体用潤滑剤は解離しないで、その生理学的なpHの範囲内でその加湿性および生物接着性を保持する。しかしながら、粘膜組織から本組成物を取り除くことが望ましい場合、これらの結果は本組成物が約6.5~8のpHを有する通常の水道水で解離することを示す。比較のため、生物接着剤を含まない身体用潤滑剤はpHに関わらず解離することがわかった。

【0059】図7は緩衝溶液中で24時間後に配合剤2により保持された水の量を示す。本組成物が6以下のpHを有する環境下に維持されると、有意により高い量の水分が保持された。このことは本発明の組成物が健康な腹の

pHにおいて最大の加湿性、すなわち保水性を付与することを示唆するため、身体用潤滑剤において重要な特性である。

【0060】実施例5. 本発明の身体用潤滑剤である実施例3の配合剤2および比較用潤滑剤組成物である表2の比較用Aの潤滑度を測定するための試験を行なった。試験サンプルの摩擦係数は30°Cおよび40%の相対湿度に維持された環境下で経時的に測定した。

【0061】本試験は特注の摩擦試験装置で行なった。この装置は固定台の上を動くプローブを含む。プローブは車輪の周囲に取り付けられたばねで傾けた車輪の形態である。車輪は固定台の上に配置された可動型枠により支持される。試験サンプルを車輪と台の間にはさみ、そして車輪が所定量の法線（または下方への）力を試験サンプルおよび台に加えながら、型枠を台と平行に動かした。車輪の回転数に基づき、コンピュータを使用して試験サンプルの摩擦係数を計算した。

【0062】身体用潤滑剤が使用される条件をより厳密に模擬するために、ジョンソン アンド ジョンソンメディカル (Johnson & Johnson Medical) 社から入手しうるNU-GEL (登録商標) ヒドロゲルパッドを台に固定した。次に、ヒドロゲルパッドを羊の盲腸から作られた天然膜のコンドームでカバーした。小さなブロックのスチロホーム（長さ85mm、幅25mmおよび厚さ12mm）を、スチロホームブロックが受ける摩擦力が車輪に相応じて伝えられ、それにより摩擦係数を測定することができるよう車輪に固定した。スチロホームもまた羊の盲腸膜でカバーした。膜を水で洗浄し、濡れたペーパータオルを施すことにより湿度を保持した。試験前に、ペーパータオルで吸収ることにより過剰の水を除去した。

【0063】試験サンプル(2cc)をスチロホームブロックの底に均一に塗布した。次に、ブロック/プローブ組立品を台の上に置き、15分間にわたって摩擦係数を測定した。配合剤2は1回だけ試験したが、比較用Aは6回試験し、その結果を平均した。

【0064】試験の最初の2分間における配合剤2および比較用Aの摩擦係数はそれぞれ0.376および0.337であった。試験の最後の2分間(13分～15分の間)における配合剤2および比較用Aの摩擦係数はそれぞれ0.455および0.628であった。

【0065】経時による試験サンプルの摩擦の増加はサンプルの乾燥によるものである。この現象のため、比較用Aの摩擦係数は有意に増加した。一方、本発明の潤滑剤は生物接着剤が最初に水で膨潤し、摩擦表面を水和し、それにより滑らかな環境を与えるため、摩擦係数の増加がより少なかった。

【0066】上記実施例は本発明を説明するためのものであって本発明はこれらに限定されない。本発明の精神および範囲から逸脱することなく上記態様に種々の変形および変更を加えることができる。

【0067】次に、この発明の実施態様について説明する。

【0068】(1) ヒビクルは水である請求項1記載の組成物。

【0069】(2) カルボキシ機能性ポリマーはポリアクリル酸、カルボキシメチルセルロースおよびポリメタクリル酸からなる群より選択される実施態様(1)記載の組成物。

【0070】(3) 水は主要成分である実施態様(2)記載の組成物。

【0071】(4) pHは約6.0以下である実施態様(3)記載の組成物。

【0072】(5) ゲルの形態である実施態様(4)記載の組成物。

【0073】(6) カルボキシ機能性ポリマーはポリアクリル酸、カルボキシメチルセルロースおよびポリメタクリル酸からなる群より選択される請求項2記載の治療組成物。

【0074】(7) 治療剤は身体用潤滑剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗菌剤、避妊薬、脱臭芳香剤およびこれらの混合物からなる群より選択される請求項2記載の治療組成物。

【0075】(8) 組成物のpHは約6.0以下である請求項2記載の治療組成物。

【0076】(9) 組成物のpHは約3.0～約5.0である実施態様(8)記載の治療組成物。

【0077】(10) 生物接着剤はポリビニルビロドンおよびカルボキシメチルセルロースを含有する実施態様(9)記載の治療組成物。

【0078】(11) ゲルの形態である請求項2記載の治療組成物。

【0079】(12) 治療剤は身体用潤滑剤である実施態様(11)記載の治療組成物。

【0080】(13) 潤滑剤はヒドロキシエチルセルロース、グリセリン、鉱油およびペトロラタムからなる群より選択される請求項3記載の身体用潤滑剤組成物。

【0081】(14) ポリビニルビロドン対カルボキシメチルセルロースの重量比は約0.1：1～約4：1である請求項3記載の身体用潤滑剤組成物。

【0082】(15) ゲルの形態である実施態様(14)記載の身体用潤滑剤組成物。

【0083】(16) 約0.5～約2.0重量%のヒドロキシエチルセルロース、約0.5～約2.5重量%の生物接着剤、約10～約40重量%のグリセリンまたはプロビレングリコールおよび約50～約85重量%の水を含有し、約3.0～約5.0のpHを有する実施態様(15)記載の身体用潤滑剤組成物。

【0084】(17) さらに、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗菌剤、避妊薬および脱臭剤からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を含有する実施態様(16)記載の身体

用潤滑剤組成物。

【0085】(18)少なくとも1種の薬剤は殺精子剤である実施態様(17)記載の身体用潤滑剤組成物。

【0086】(19)少なくとも1種の薬剤はノノキシノールー9である実施態様(17)記載の身体用潤滑剤組成物。

【0087】(20)ビヒクルは水である請求項4記載の方法。

【0088】(21)組成物はさらに治療剤を含有する実施態様(20)記載の方法。

【0089】(22)約3.0～約5.0のpHを有する環境下で行なわれる実施態様(21)記載の方法。

【0090】(23)治療剤は身体用潤滑剤である実施態様(22)記載の方法。

【0091】(24)粘膜は膣内にある実施態様(23)記載の方法。

【0092】(25)治療剤はさらに、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗菌剤、避妊薬および脱臭剤からなる群より選択される薬剤を含有する実施態様(24)記載の方法。

【0093】(26)薬剤は殺精子剤である実施態様(25)記載の方法。

【0094】(27)薬剤はノノキシノールー9である実施態様(26)記載の方法。

【0095】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、ポリビニルピロリドンおよびカルボキシ機能性ポリマーを含有する生物接着剤、並びに薬学的に許容しうるビヒ*

* クルを包含する組成物が得られる。本発明において、生物接着剤は所定のpHで水に不溶の形態であるが、水道水に接触すると水に溶解し、その接着性を失う。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の身体用潤滑剤組成物および比較のための数種の身体用潤滑剤組成物のインヒトロでの生物接着力を示すグラフ図。

【図2】長時間にわたって被験体の膣に残存する本発明の身体用潤滑剤および比較用組成物の相対量を示すグラフ図。

【図3】pH3～8の一連の緩衝溶液中に浸漬された本発明の身体用潤滑剤の経時による重量変化(%)を示すグラフ図。

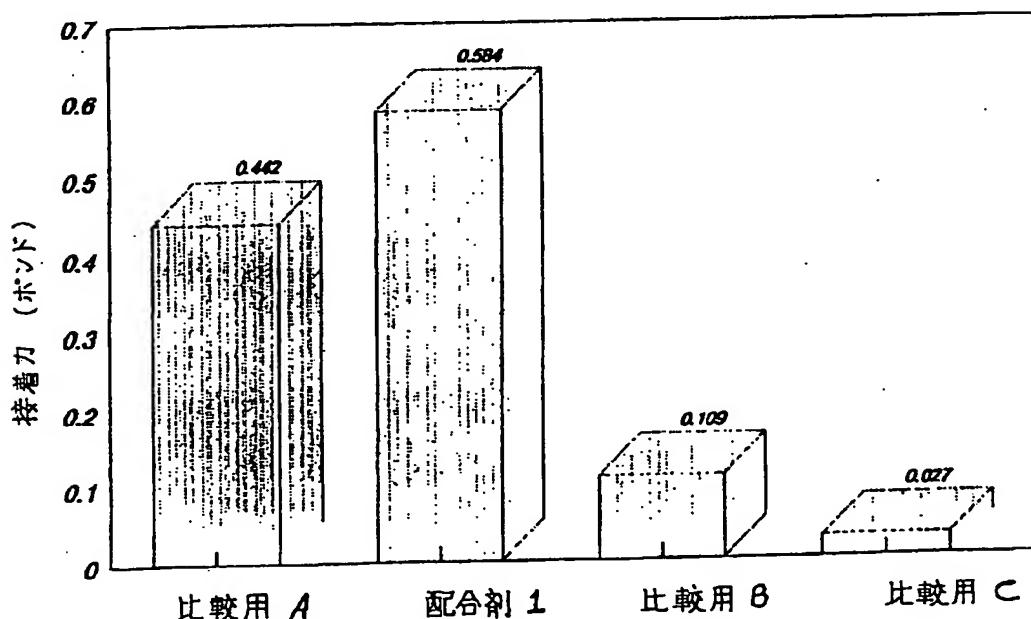
【図4】pH4およびpH8の緩衝溶液中に浸漬された比較のための身体用潤滑剤の経時による重量変化(%)を示すグラフ図。

【図5】pH3～8の一連の緩衝溶液中において24時間後に残存する本発明の身体用潤滑剤の乾燥固体分の重量パーセントを示すグラフ図。

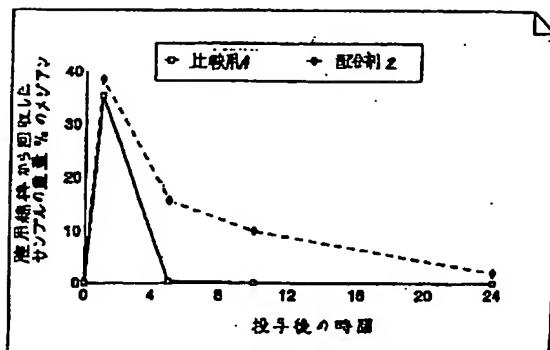
【図6】pH4およびpH8の緩衝溶液中において24時間後に残存する本発明の身体用潤滑剤および比較用潤滑剤の乾燥固体分の重量パーセントを示すグラフ図。

【図7】pH3～8の一連の緩衝溶液中において24時間後に本発明の身体用潤滑剤により保持された水の量を示すグラフ図。

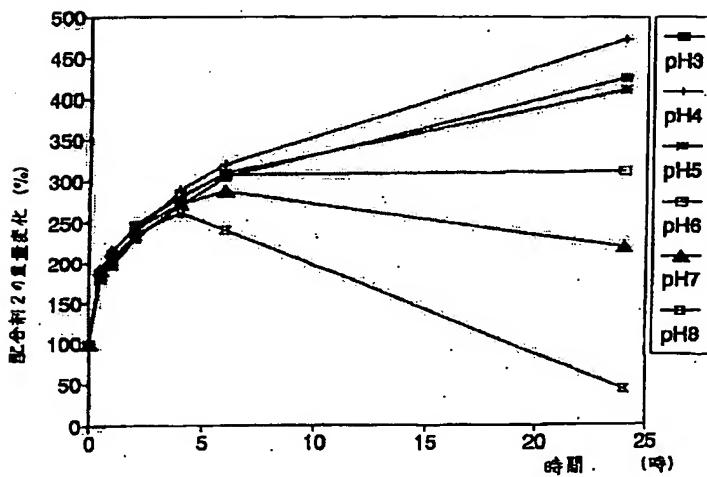
【図1】



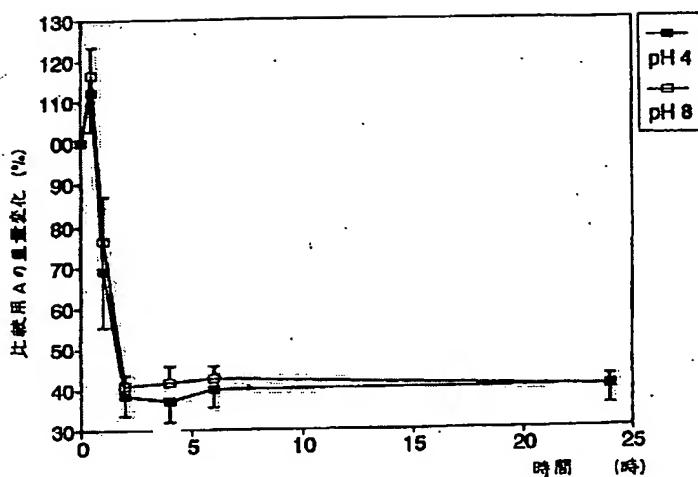
【図2】



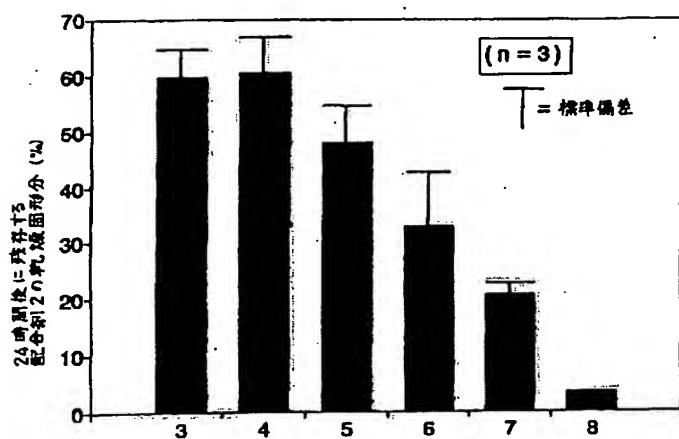
【図3】



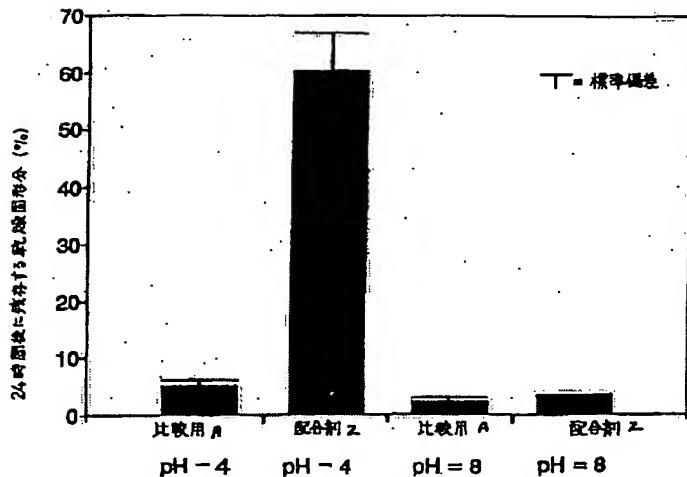
[図4]



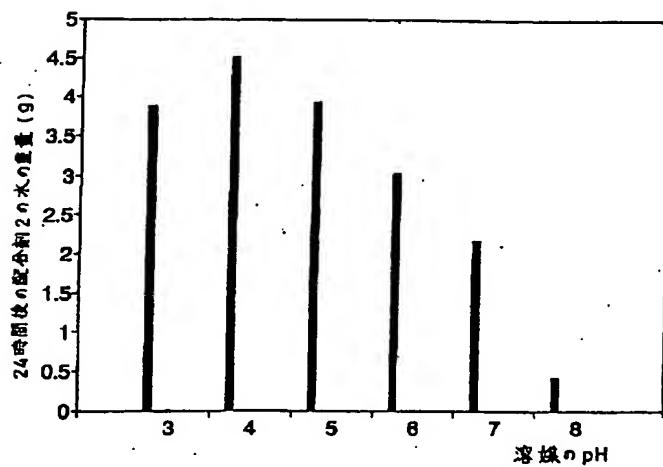
[図5]



【図6】



【図7】



フロントページの続き

(72)発明者 ジョナス・シーティー・ワング
アメリカ合衆国、08691 ニュージャージ
ー州、ロビンズビル、エルスワース・ドラ
イブ 23

(72)発明者 ジューチェン・リウ
アメリカ合衆国、08853 ニュージャージ
ー州、ネシャニック、バン・ポルトン・ロ
ード 29

(72)発明者 マリリン・ハドソン
アメリカ合衆国、07869 ニュージャージ
ー州、ランドルフ、シャディ・レーン